

Family list

2 family member for:

JP3072446

Derived from 1 application.

1 No English title available

Inventor:

Applicant:

EC:

IPC:

Publication info: **JP2712669B2 B2** - 1998-02-16

JP3072446 A - 1991-03-27

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 1,2-PROPANEDIAMINE

Patent number: JP3072446
Publication date: 1991-03-27
Inventor: HASEGAWA SAKIE; SATOU HARUYO
Applicant: TORAY INDUSTRIES
Classification:
- **International:** C07C209/88; C07C211/11
- **European:**
Application number: JP19890317325 19891205
Priority number(s): JP19890128235 19890522

Report a data error here**Abstract of JP3072446**

PURPOSE: To obtain the title compound in high yield and in high optical purity by an extremely simple method and to reuse a resolving agent by using optically active dibenzoyltartaric acid as a resolving agent and optically resolving (RS)-1,2-propanediamine. **CONSTITUTION:** Dibenzoyl D-tartaric acid or dibenzoyl L-tartaric acid is brought into contact with (RS)-1,2-propanediamine in a solvent. Then the prepared solution is cooled and/or concentrated to crystallize slightly soluble diastereomer salt. Then the remaining mother liquid is concentrated and/or cooled to precipitate readily soluble diastereomer salt. The resolving agent is separated from the prepared each diastereomer salt to give optically active 1,2-propanediamine. Advantageously the recovered optically active dibenzoyltartaric acid can be reused.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

JP3-72446A (JP2712669B)

Example 5

106.9g of the salt of (S)-1,2-diaminopropane and dibenzoyl-D-tartaric acid having an optical purity of 91%ee was added into 250ml of water, and then stirred for 1 hour at 70°C. After addition of the salt, the mixture was cooled to 30°C, taking 5 hours. The precipitated crystal was taken out through filtration and dried to obtain 94.4g of a salt of (S)-1,2-diaminopropane and dibenzoyl-D-tartaric acid. This salt was added into 205ml of 9% hydrochloric acid aqueous solution, taking 3 hours. The mixture was stirred for 1 hour, to precipitate dibenzoyl-D-tartaric acid were collected by filtration and rinsed with water. 56g of 50% sodium hydroxide aqueous solution was added into the filtrate and the rinsing liquid for basic solution, and then distilled in atmospheric pressure to obtain 15.3g of a fraction of 115-118 °C. Water content of the obtained (S)-1,2-diaminopropane was 15% (yield 80%). The optical purity was 98%ee.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11)特許番号

第2712669号

(45)発行日 平成10年(1998)2月16日

(24)登録日 平成9年(1997)10月31日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 211/11		8828-4H	C 07 C 211/11	
209/88		8828-4H	209/88	
// C 07 M 7:00		7419-4H	C 07 B 57/00	360
C 07 B 57/00				

請求項の数1(全3頁)

(21)出願番号	特願平1-317325	(73)特許権者	999999999 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(22)出願日	平成1年(1989)12月5日	(72)発明者	長谷川 佐喜恵 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東レ株式会社名古屋事業場内
(65)公開番号	特開平3-72446	(72)発明者	佐藤 治代 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東レ株式会社名古屋事業場内
(43)公開日	平成3年(1991)3月27日		
(31)優先権主張番号	特願平1-128235		
(32)優先日	平1(1989)5月22日		
(33)優先権主張国	日本 (JP)		

審査官 大久保 元浩

(54)【発明の名称】 光学活性1, 2-プロパンジアミンの製法

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】光学活性ジベンゾイル酒石酸を分割剤として (RS) -1, 2-プロパンジアミンを光学分割することを特徴とする光学活性1, 2-プロパンジアミンの製法。

【発明の詳細な説明】

＜産業上の利用分野＞

本発明は、光学活性1, 2-プロパンジアミンの製法に関するものである。

＜従来の技術＞

光学活性1, 2-プロパンジアミンは、制ガン剤などの医薬品の合成原料として有用な化合物であるが、化学的に合成された1, 2-プロパンジアミンは、RS体であるので前記合成原料とするには光学分割して光学活性なものにしなければならない。1, 2-プロパンジアミンの光学分割方法として、酒石酸を用いる方法 (J. Am. Chem. Soc.

2

81 290~294 (1959)) が知られている。

＜発明が解決しようとする課題＞

しかし、前記の方法は再沈を10回するなど操作が非常に繁雑である上に収率が低く、工業的に実用化可能なレベルではない。そこで、本発明者らは光学活性1, 2-プロパンジアミンの実用的な製造法の確立を目的として鋭意検討をかねた。

＜課題を解決するための手段＞

その結果、上記目的は、光学活性ジベンゾイル酒石酸を分割剤として、(RS) -1, 2-プロパンジアミンを分割することによって達成されることがわかった。

すなわち、本発明は、光学活性ジベンゾイル酒石酸を分割剤として (RS) -1, 2-プロパンジアミンを光学分割することを特徴とする光学活性1, 2-プロパンジアミンの製法である。

以下、本発明の構成を詳しく説明する。

本発明で用いる分割剤は光学活性ジベンゾイル酒石酸であり、そのD体およびL体のいずれも用いることができる。

本発明において、原料として用いられる (RS) -1,2-プロパンジアミンは、(R) -1,2-プロパンジアミンと (S) -1,2-プロパンジアミンとを等量含むラセミ型混合物のみならず、いずれか一方の光学異性体を等量以上に含む混合物をも包含するものである。

(RS) -1,2-プロパンジアミンの光学分割は次の手順と条件で行う。

まず、溶媒中で (RS) -1,2-プロパンジアミン 1 モルに対して 0.1~2.0 モル、好ましくは 0.3~1.0 モル量のジベンゾイル-D-酒石酸もしくはジベンゾイル-L-酒石酸を接触させる。また、この時、塩酸、硫酸、りん酸などの鉱酸あるいは酢酸などの有機酸を共存させてもよい。共存量は分割剤と合わせて 0.4~1.2 モル、好ましくは 0.5~1.0 モル量である。

ここで使用する溶媒としては、1,2-プロパンジアミンとジベンゾイル酒石酸を溶解するとともに溶液中でこれらの化合物を化学的に変質せしめることなく、かつジアステレオマー塩を析出せしめるものであればよく、たとえば、水、エタノール、プロパンノール、アセトン、アセトニトリルなどのプロトン溶媒またはこれらの混合溶媒を用いることができる。好ましい溶媒は水である。

(RS) -1,2-プロパンジアミンに前記分割剤を接触させる方法としては、上記した溶媒中に (RS) -1,2-プロパンジアミンおよび分割剤を別個に溶解して混合してもよいし、また溶媒中にそれらを順次溶解してもよい。さらにあらかじめ (RS) -1,2-プロパンジアミンと分割剤とからつくった塩を該溶媒中に添加溶解してもよい。

次に、接触によって得られた溶液を冷却および／あるいは濃縮する。すると、難溶性のジアステレオマー塩が晶析する。難溶性のジアステレオマー塩を分割溶媒から析出させる際の温度は使用する溶媒の凝固点から沸点の範囲であればよく目的に応じて適宜決められるが、通常 0°C から 80°C の範囲で十分である。

難溶性のジアステレオマー塩の結晶は、沪過、遠心分離などの通常の固液分離法によって容易に分離することができる。

一方、難溶性のジアステレオマー塩を分離した残りの母液をそのまま、または濃縮および／あるいは冷却して易溶性のジアステレオマー塩を析出せしめ、これを分離することもできる。

かくして得られる各ジアステレオマー塩を適当な方法で分離することによって、分割剤と (R) -1,2-プロパンジアミンまたは (S) -1,2-プロパンジアミンを分離・採取することができる。

ジアステレオマー塩の分解方法は任意であり、たとえ

ば水性溶媒中酸またはアルカリで処理する方法などが適用できる。すなわち、たとえばジアステレオマー塩水溶液に分解剤として水酸化ナトリウムを添加し、析出する分割剤のナトリウム塩を除去し、沪液を濃縮蒸留することによって、または硫酸あるいは塩酸酸性水溶液にジアステレオマー塩を逐次添加し、不溶物である分割剤を沪別したのち、あるいは分割剤を酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出したのち、沪液を水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性とし、濃縮蒸留することによって、容易に

(R) -1,2-プロパンジアミンまたは (S) -1,2-プロパンジアミンを得ることができる。また沪液をそのまま濃縮晶析すれば (R) -1,2-プロパンジアミンまたは (S) -1,2-プロパンジアミンの硫酸塩、塩酸塩が得られる。あるいは陽イオン交換樹脂、陰イオン交換樹脂を陽いて分割剤と分離し、濃縮蒸留あるいは逆浸透膜などによっても光学活性1,2-プロパンジアミンを得ることができる。

<実施例>

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

なお、実施例中、光学純度は次のように測定したものと示す。

光学純度：

1,2-プロパンジアミンの 0.6% 水溶液 0.1ml またはジアステレオマー塩 3.5g を 2% テトラメチルエチレンジアミンのアセトニトリル溶液 0.1ml と 0.4% 2,3,4,6-テトラ- α -アセチル- β -D-グルコピラノシリソチオシアネート（以下、GITCと略す）のアセトニトリル溶液 0.1ml とを添加して混合した。15 分室温で反応させたのち、0.3% ジエチルアミンのアセトニトリル溶液 0.1ml で未反応の GITC を分解したサンプルを高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、次の条件で分析し、アミンの光学純度 (%ee) を求めた。

HPLC 条件

カラム：

μ -Bondasphere 5 μ C18 - 100 Å 3.9 × 150 mm

移動層：

0.05% H3PO4 / アセトニトリル = 65/35 1.0 ml/min

カラム T : 35°C

UV : 254 nm

保持時間：

(S) -1,2-プロパンジアミン誘導体 13.3 min

(R) -1,2-プロパンジアミン誘導体 15.5 min

実施例 1

(RS) -1,2-プロパンジアミン 5.0 g とジベンゾイル-L-酒石酸 24.2 g とを水 100 ml に 60°C で加熱溶解した。ゆっくり攪拌しながら冷却し、8 時間後 22°C で析出結晶を沪別、乾燥して 12.8 g の白色の (R) -1,2-プロパンジアミン・ジベンゾイル-L-酒石酸塩を得た。用いた (R) -1,2-プロパンジアミン量に対しての收率は 88% であった。光学純度は 92.5% ee であった。

実施例2

(RS) -1,2-プロパンジアミン2.0gとジベンゾイル-D-酒石酸1水塩4.8gとを1Nの塩酸27mlおよび水2mlに70°Cで加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、6時間のち25°Cで析出結晶を沪別、乾燥して4.3gの白色の(S) -1,2-プロパンジアミン・ジベンゾイル-D-酒石酸塩を得た。用いた(S) -1,2-プロパンジアミン量に対しての収率は73%であり、光学純度は44%eeであった。

実施例3

(RS) -1,2-プロパンジアミン2.0gとジベンゾイル-D-酒石酸1水塩4.8gと酢酸1.6gとを水25mlに60°Cで加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら6時間冷却し、25°Cで一夜搅拌した。析出結晶を沪別、乾燥して4.0gの白色の(S) -1,2-プロパンジアミン・ジベンゾイル-D-酒石酸塩を得た。用いた(S) -1,2-プロパンジアミン量に対しての収率は68%であり、光学純度は77%eeであった。

実施例4

(RS) -1,2-プロパンジアミン2.0gとジベンゾイル-D-酒石酸1水塩4.8gと95%硫酸1.3gとを水25mlに70°Cで加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら6時間冷却し、25°Cで一夜搅拌した。析出結晶を沪別、乾燥して4.1gの白色の(S) -1,2-プロパンジアミン・ジベンゾイル-D-酒石酸塩を得た。用いた(S) -1,2-プロパンジアミン量に対しての収率は70%であり、光学純度は90%eeであった。

実施例5

光学純度91%eeの(S) -1,2-プロパンジアミン・ジベンゾイル-D-酒石酸塩106.9gを水250mlに加え、70°Cで1時間搅拌したのち冷却し、5時間後30°Cで沪別、乾燥して94.4gの(S) -1,2-プロパンジアミン・ジベンゾイル-D-酒石酸塩を得た。この塩を9%塩酸水溶液205mlに3時間かけて添加した。添加終了後1時間搅拌したのち、ジベンゾイル-D-酒石酸を沪過、水洗した。沪液と水洗液に50%水酸化ナトリウム水溶液56gを加えてアルカリ性としたのち、常圧蒸留して、115~118°の留分15.3gを得た。得られた(S) -1,2-プロパンジアミンは15%の水分を含有していた(収率80%)。光学純度は98%eeであった。

実施例6

光学純度98%eeの(S) -1,2-プロパンジアミン・ジベンゾイル-D-酒石酸塩29.4gを6%塩酸水溶液100mlに2時間かけて分割添加した。添加終了後1時間搅拌したのち、ジベンゾイル-D-酒石酸を沪過、水洗した。沪液と洗液をあわせて8.7gまで濃縮し、エタノール30mlを添加して5°Cに冷却した。析出晶を沪別乾燥して8.6gの(S) -1,2-プロパンジアミン・2塩酸塩を収率87%で得た。光学純度は99%eeであった。

実施例7

光学純度99%eeの(S) -1,2-プロパンジアミン・ジベンゾイル-D-酒石酸塩45.9gを8.5%硫酸水溶液150mlに2時間かけて分割添加した。添加終了後1時間搅拌したのち、ジベンゾイル-D-酒石酸を沪過、水洗した。沪液と洗液をあわせて15gまで濃縮し、エタノール30mlを添加して1時間室温にて搅拌した。析出晶を沪別乾燥して16.6gの(S) -1,2-プロパンジアミン・硫酸塩を収率91%で得た。光学純度は99%eeであった。

実施例8

(RS) -1,2-プロパンジアミン1.0gとジベンゾイル-D-酒石酸1水塩4.83gとを水17mlとアセトニトリル25mlとの混合溶媒に50°Cで加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、5時間後22°Cで一夜搅拌した。析出結晶を沪別、水洗、乾燥して1.99gの白色の(S) -1,2-プロパンジアミン・ジベンゾイル-D-酒石酸塩を得た。用いた(S) -1,2-プロパンジアミン量に対しての収率は68%であり、光学純度は90%eeであった。

実施例9

(RS) -1,2-プロパンジアミン1.0gとジベンゾイル-D-酒石酸1水塩4.83gとを水10mlとアセトン30mlとの混合溶媒に50°Cで加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、5時間後22°Cで一夜搅拌した。析出結晶を沪別、水洗、乾燥して2.37gの白色の(S) -1,2-プロパンジアミン・ジベンゾイル-D-酒石酸塩を得た。用いた(S) -1,2-プロパンジアミン量に対しての収率は81%であり、光学純度は91%eeであった。

実施例10

(RS) -1,2-プロパンジアミン1.0gとジベンゾイル-D-酒石酸1水塩4.83gとを水6mlと2-ブロパノール10mlとの混合溶媒に60°Cで加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、5時間後22°Cで一夜搅拌した。析出結晶を沪別、水洗、乾燥して2.66gの白色の(S) -1,2-プロパンジアミン・ジベンゾイル-D-酒石酸塩を得た。用いた(S) -1,2-プロパンジアミン量に対しての収率は91%であり、光学純度は90%eeであった。

比較例1

(RS) -1,2-プロパンジアミン5.0gとD-酒石酸10.1gとを水10mlに60°Cで加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却したが、室温で2日間搅拌しても結晶は析出しなかった。

<発明の効果>

かくして、本発明によれば、(RS) -1,2-プロパンジアミンをきわめて簡単な方法で収率よく、高い光学純度で光学分割することができる。また、分割剤の光学活性ジベンゾイル酒石酸はジアステレオマー塩を酸、アルカリで処理することにより容易に回収でき、さらに回収された光学活性ジベンゾイル酒石酸は再使用が可能である。

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平3-223236

⑬ Int. Cl. 5

C 07 C 211/11
209/88

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)10月2日

7043-4H
7043-4H

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 光学活性1, 2-ブロパンジアミンの製造法

⑯ 特 類 平2-291484

⑯ 出 願 平2(1990)10月29日

優先権主張 ⑮平1(1989)11月7日⑯日本(JP)⑯特願 平1-289397

⑰ 発明者 中井 佐喜恵 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東レ株式会社名古屋事業場内

⑰ 発明者 佐藤 治代 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東レ株式会社名古屋事業場内

⑯ 出願人 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(57) 【要約】 本公報は電子出願前の出願データであるた

【特許請求の範囲】

光学活性ジ-*p*-トルオイル酒石酸または酒石酸O-ニトロアニリドを分割剤として (R 3) - 1, 2-プロパンジアミンを光学分割することを特徴とする光学活性 1, 2-プロパンジアミンの製造法。

【発明の詳細な説明】

〈産業上の利用分野〉

本発明は、光学活性 1, 2-プロパンジアミンの製造法に関するものである。

〈従来の技術〉

光学活性 1, 2-プロパンジアミンは、制ガン剤などの医薬品の合成原料として有用な化合物であるが、化学的に合成された 1, 2-プロパンジアミンは、R 8 体であるので前記合成原料とするには光学分割して光学活性なものにしなければならない。1, 2-プロパンジアミンの光学分割方法として、酒石酸を用いる方法 (1, Am)。

Chem Soc, 81 290~294 (1958) が知られている。

〈発明が解決しようとする課題〉

しかし、前記の方法は再沈を 10 回するなど操作が非常に繁雑である上に収率が低く、工業的に実用化可能なレベルではない。そこで、本発明者らは、光学活性 1, 2-プロパンジアミンの実用的な製造法の確立を目的として鋭意検討をかさねた。

〈課題を解決するための手段〉

その結果、上記目的は、光学活性ジ-*p*-トルオイル酒石酸または酒石酸O-ニトロアニリドを分割剤として、(R 3) - 1, 2-プロパンジアミンを分割することによって達成されたことがわかった。

すなわち、本発明は、光学活性ジ-*p*-トルオイル酒石酸または酒石酸O-ニトロアニリドを分割剤として (R 8) - 1, 2-プロパンジアミンを光学分割することを特徴とする光学活性 1, 2-プロパンジアミンの製造法である。

以下、本発明の構成を詳しく説明する。

本発明で用いる分割剤は光学活性ジ-*p*-トルオイル酒石酸または酒石酸O-ニトロアニリドであり、そのD体およびL体のいずれも用いることができる。

本発明において、原料として用いられる (R 3) - 1, 2-プロパンジアミンは、(R) - 1° 2-プロパンジアミンと (S) - 1, 2-プロパンジアミンとを等量含むラセミ型混合物のみならず、いずれか一方の光学異性体を等量以上に含む混合物をも包含するものである。

(R 8) - 1, 2-プロパンジアミンの光学分割は次の手順と条件で行う。

まず、溶媒中で (R 8) - 1, 2-プロパンジアミン 1 モルに対して O. 1~2. 0 モル、好ましくは O. 3~1. 0 モル量のジ-*p*-トルオイルD-酒石酸もしくはジ-*p*-トルオイルL-酒石酸またはL-酒石酸O-

ニトロアニリドもしくはD-酒石酸O-ニトロアニリドを接触させる。また、この時、塩酸、硫酸、りん酸などの鉱酸あるいは酢酸などの有機酸を共存させてもよい。鉱酸あるいは有機酸の使用量は分割剤と合せて (R 8) - 1, 2-プロパンジアミン 1 モルに対して O. 1~1. 5 モル、好ましくは O. 3~1. 0 モルである。

ここで使用する溶媒としては、1, 2-プロパンジアミンとジ-*p*-トルオイル酒石酸または酒石酸O-ニトロアニリドを溶解するとともに溶液中でこれらの化合物を

10 化学的に変質せしめることなく、かつジアステレオマー塩を析出せしめるものであればよく、たとえば、水、エタノール、プロパツール、アセトン、アセトニトリルなどのプロトン溶媒、またはこれらの混合溶媒を用いることができる。好ましい溶媒は水である。

(R 3) - 1, 2-プロパンジアミンに前記分割剤を接触させる方法としては、上記した溶媒中に (R 3) - 1, 2-プロパンジアミンおよび分割剤を別個に溶解して混合してもよいし、また溶媒中にそれらを順次溶解してもよい。さらにあらかじめ (R 3) - 1, 2-プロパンジ

20 アミンと分割剤とからつくった塩を該溶媒中に添加溶解してもよい。

次に、接触によって得られた溶液を冷却および／あるいは濃縮する。すると、難溶性のジアステレオマー塩が析出する。難溶性のジアステレオマー塩を分割溶媒から析出させる際の温度は使用する溶媒の凝固点から沸点の範囲であればよく目的に応じて適宜決められるが、通常 0 °C から 100 °C の範囲で十分である。

難溶性のジアステレオマー塩の結晶は、濾過、遠心分離などの通常の固液分離法によって容易に分離することができる。

一方、難溶性のジアステレオマー塩を分離した残りの母液をそのまま、または濃縮および／あるいは冷却して易溶性のジアステレオマー塩を析出せしめ、これを分離することもできる。

かくして得られる各ジアステレオマー塩を適当な方法で分離することによって、分割剤と (R) - 1, 2-プロパンジアミンまたは (S) - 1, 2-プロパンジアミンを分離・採取することができる。

ジアステレオマー塩の分解方法は任意であり、たとえば 40 、水性溶媒中酸またはアルカリで処理する方法などが適用できる。すなわち、たとえばジアステレオマー塩水溶液に分解剤として水酸化ナトリウムを添加し、析出する分割剤のナトリウム塩を除去し、炉液を濃縮蒸留することによって、または硫酸あるいは塩酸酸性水溶液にジアステレオマー塩を添加し、不溶物である分割剤を炉別した後、あるいは分割剤をベンゼン、トルエン、酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出した後炉液を水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性とし、濃縮蒸留することによって、容易に (R) - 1, 2-プロパンジアミンまたは (S) - 1, 2-プロパンジアミンを得ることができる。

3

また、炉液を濃縮晶析すれば、(R) - 1, 2-プロパンジアミンまたは(S) - 1, 2-プロパンジアミンの硫酸塩、塩酸塩が得られる。

あるいは陽イオン交換樹脂、陰イオン交換樹脂を用いて分割剤と分離し、濃縮蒸留あるいは逆浸透膜などによつても光学活性 1, 2-プロパンジアミンを得ることができる。

〈実施例〉

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

なお、実施例中、光学純度は次のように測定したものを見示す。

光学純度

1. 2-プロパンジアミンの 0. 6% 水溶液 0. 1 l またはジアステレオマー塩 3. 5 mg を 2% テトラメチルエチレンジアミンのアセトニトリル溶液 0. 1 ml と 0. 4% 2. 3. 4. 6-テトラ-0-アセチル- β -D-グルコピラノシリソチオシアネット（以下、G I T C と略す）のアセトニトリル溶液 0. 1 ml とを添加して混合した。15 分室温で反応させたのち、0. 3% ジエチルアミンのアセトニトリル溶液 0. 1 ml で未反応の G I T C を分解したサンプルを高速液体クロマトグラフィー (H P L C) により、次の条件で分析し、アミンの光学純度 (% e c) を求めた。

H P L C 条件

カラム : p-Bondasphere 5 μ c. 、 -100 人 3. 9 X 150 mm 移動相 : 0. 05 % H 3 P O 4 / A % トニトリル = 65 / 35 1. 0 ml / min

カラム T : 35°C

U V : 254 nm

保持時間 : (S) - 1, 2-プロパンジアミンの G I T C 化物 13. 3 ml n

(R) - 1, 2-プロパンジアミンの

G I T C 化物 15. 5 ml n

実施例 1

(R5) - 1, 2-プロパンジアミン 5. 0 g とジ- ρ -トルオイル- β -酒石酸 1 水塩 24. 2 g と水 10. 0 ml に 60°C で加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、8 時間後 22°C で析出結晶を炉別、乾燥して 15. 0 g の白色の (R) - 1, 2-プロパンジアミン・ジ- ρ -トルオイル- β -酒石酸塩を得た。用いた (R) = 1, 2-プロパンジアミン量に対しての収率は 97% であった。光学純度は 80% e e であった。

実施例 2

(R8) - 1, 2-プロパンジアミン 14. 8 g とジ- ρ -トルオイル- β -酒石酸 1 水塩 40° 4 g と濃塩酸 18. 8 g および水 170 ml に 60°C で加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、6 時間後 25°C で析出結晶を炉別、乾燥して 32. 5 g の白色の (S) - 1, 2-プロパンジアミン・ジ- ρ -トルオイル-

4

D-酒石酸塩を得た。用いた (S) - 1, 2-プロパンジアミン量に対しての収率は 71% であり、光学純度は 76% e e であった。

実施例 3

実施例 2 で得られた (S) - 1, 2-プロパンジアミン・ジ- ρ -トルオイル- β -酒石酸塩を、(R8) - 1, 2-プロパンジアミン 0. 1 g を添加した水 170 ml で再結晶して、(S) 1, 2-プロパンジアミン・ジ- ρ -トルオイル- β -酒石酸塩 24. 6 g を得た。再結晶収率は 76% であり、光学純度は 97% e e であった。

実施例 4

(R8) - 1, 2-プロパンジアミン 2. 0 g とジ- ρ -トルオイル- β -酒石酸 1 水塩 5. 5 g と 95% 硫酸 1. 2 g と水 15 ml に 70°C で加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら 6 時間冷却し、25°C で一夜搅拌した。析出結晶を決別、乾燥して 4. 3 g の白色の (S) - 1, 2-プロパンジアミン・ジ- ρ -トルオイル- β -酒石酸塩を得た。用いた (S) - 1, 2-プロパンジアミン量に対しての収率は 70% であり、光学純度は 77% e e であった。

実施例 5

光学純度 97% e e の (S) - 1, 2-プロパンジアミン・ジ- ρ -トルオイル- β -酒石酸塩 99. 8 g を 9% 塩酸水溶液 205 ml に 3 時間かけて添加した。添加終了後 1 時間搅拌した後、ジ- ρ -4 ルオイル- β -酒石酸を濾過、水洗した。炉液と洗液に 50% 水酸化ナトリウム水溶液 56 g を加えてアルカリ性とした後、常圧蒸留して、115~118° の留分 15. 3 g を得た。得られた (S) - 1, 2-プロパンジアミンは 15% の水分を含有していた (収率 80%)。光学純度は 97% e e であった。

実施例 6

光学純度 98% e e の (S) - 1, 2-プロパンジアミン・ジ- ρ -トルオイル- β -酒石酸塩 31. 1 g を 6% 塩酸水溶液 100 ml に 2 時間かけて分割添加した。添加終了後 1 時間搅拌した後、ジ- ρ -h ルオイル- β -酒石酸を濾過、水洗した。炉液と洗液をあわせ 17. 0 g まで濃縮し、エタノール 30 ml を添加して 5°C に冷却した。析出晶を炉別乾燥して 8. 6 g の (S) - 1, 2-プロパンジアミン・2 塩酸塩を晶析率 87% で得た。光学純度は 99% e e であった。

実施例 7

光学純度 99% e e の (S) - 1, 2-プロパンジアミン・ジ- ρ -トルオイル- β -酒石酸塩 48. 5 g を 8. 5% 硫酸水溶液 150 ml に 2 時間かけて分割添加した。添加終了後 1 時間搅拌した後、ジ- ρ -トルオイル- β -酒石酸を濾過、水洗した。炉液と洗液をあわせて 36 g まで濃縮し、エタノール 30 ml を添加して 1 時間室温にて搅拌した。析出晶を炉別乾燥して 16. 50

5

6 g の (S) - 1, 2-プロパンジアミン・硫酸塩を
晶析率 91% で得た。光学純度は 99% ee であった。

実施例 8

(R 8) - 1, 2-プロパンジアミン 3.7 g と L-酒
石酸 O-ニトロアニリド 27.0 g を水 277 g に 7
5°C で加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、4
時間後析出結晶を炉別し、黄色の (R) - 1, 2-プロ
パンジアミン・L-酒石酸 O-ニトロアニリド塩 12.0
g を得た。

この結晶を水 170 g で再結晶して 8.9 g の (R) - 10
1, 2-プロパンジアミン・L-酒石酸 O-ニトロアニ
リド塩を得た。用いた (R) 1, 2-プロパンジアミン
量に対しての収率は 58% であり、光学純度は 90% ee
であった。

比較例 1

(R 8) - 1, 2-プロパンジアミン 5.0 g と D-酒
石酸 10.1 g を水 100 ml に 60°C で加熱溶解し
た。ゆっくり搅拌しながら冷却し、室温で 2 日間搅拌し
ても結晶は析出しなかった。

〈発明の効果〉

20

かくして、本発明によれば、(R 8) - 1, 2-プロ
パンジアミンを極めて簡単な方法で収率よく、高い光学
純度で光学分割することができる。また、分割剤の光学
活性ジ- p-トルオイル酒石酸または酒石酸 O-ニトロ
アニリドはジアステレオマー塩を酸、アルカリで処理す
ることにより容易に回収でき、さらに回収された光学活
性ジ- p-トルオイル酒石酸または酒石酸 O-ニトロア
ニリドは再使用が可能である。

特許出願人 東レ株式会社

②日本国特許庁 (JP) ⑪特許出願公開
 ②公開特許公報 (A) 平3-223236

③Int.Cl.⁵ 識別記号 行内整理番号 ③公開 平成3年(1991)10月2日
 C 07 C 211/11 7043-4H
 209/88 7043-4H

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

④発明の名称 光学活性1, 2-プロパンジアミンの製造法
 ②特 願 平2-291484
 ②出 願 平2(1990)10月29日
 优先権主張 ②平1(1989)11月7日②日本(JP)②特願 平1-289397
 ②発明者 中井 佐喜恵 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東レ株式会社名古屋事業場内
 ②発明者 佐藤 治代 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東レ株式会社名古屋事業場内
 ②出願人 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

明細書

1. 発明の名称

光学活性1, 2-プロパンジアミンの製造法

2. 特許請求の範囲

光学活性ジ-p-トルオイル酒石酸または酒石酸o-ニトロアニリドを分割剤として(RS)-1, 2-プロパンジアミンを光学分割することを特徴とする光学活性1, 2-プロパンジアミンの製造法。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は、光学活性1, 2-プロパンジアミンの製造法に関するものである。

<従来の技術>

光学活性1, 2-プロパンジアミンは、制ガン剤などの医薬品の合成原料として有用な化合物であるが、化学的に合成された1, 2-プロパンジアミンは、RS体であるので前記合成原料とするには光学分割して光学活性なものにしなければならない。1, 2-プロパンジアミンの光学分割方法として、酒石酸を用いる方法(J. Am. Chem. Soc. 81 290~294 (1958))が知られている。

<発明が解決しようとする課題>

しかし、前記の方法は再沈を10回するなど操作が非常に繁雑である上に収率が低く、工業的に実用化可能なレベルではない。そこで、本発明者らは、光学活性1, 2-プロパンジアミンの実用的な製造法の確立を目的として試験検討をかさねた。

<課題を解決するための手段>

その結果、上記目的は、光学活性ジ-p-トルオイル酒石酸または酒石酸o-ニトロアニリドを分割剤として、(RS)-1, 2-プロパンジアミンを分割することによって達成されることがわかった。

すなわち、本発明は、光学活性ジ-p-トルオイル酒石酸または酒石酸o-ニトロアニリドを分割剤として(RS)-1, 2-プロパンジア

特開平3-223236 (2)

ミンを光学分割することを特徴とする光学活性
1.2-プロパンジアミンの製造法である。

以下、本発明の構成を詳しく説明する。

本発明で用いる分割剤は光学活性ジ- ρ -トルオイル酒石酸または酒石酸- α -ニトロアニリドであり、そのD体およびL体のいずれも用いることができる。

本発明において、原料として用いられる(RS)-1,2-プロパンジアミンは、(R)-1,2-プロパンジアミンと(S)-1,2-プロパンジアミンとを等量含むラセミ型混合物のみならず、いずれか一方の光学異性体を等量以上に含む混合物をも包含するものである。

(RS)-1,2-プロパンジアミンの光学分割は次の手順と条件で行う。

まず、溶媒中で(RS)-1,2-プロパンジアミン1モルに対して0.1~2.0モル、好ましくは0.3~1.0モル量のジ- ρ -トルオイル-D-酒石酸もしくはジ- ρ -トルオイル-L-酒石酸またはL-酒石酸- α -ニトロアニリドも

しくはD-酒石酸- α -ニトロアニリドを接触させる。また、この時、塩酸、硫酸、りん酸などの試験あるいは酢酸などの有機酸を共存させててもよい。試験あるいは有機酸の使用量は分割剤と合せて(RS)-1,2-プロパンジアミン1モルに対して0.1~1.5モル、好ましくは0.3~1.0モルである。

ここで使用する溶媒としては、1,2-プロパンジアミンとジ- ρ -トルオイル酒石酸または酒石酸- α -ニトロアニリドを溶解するとともに溶液中でこれらの化合物を化学的に変質せしめることなく、かつジアステレオマー塩を析出せしめるものであればよく、たとえば、水、エタノール、プロパノール、アセトン、アセトニトリルなどのプロトン溶媒、またはこれらの混合溶媒を用いることができる。好ましい溶媒は水である。

(RS)-1,2-プロパンジアミンに前記分割剤を接触させる方法としては、上記した溶媒中に(RS)-1,2-プロパンジアミンおよび

分割剤を別個に溶解して混合してもよいし、また溶媒中にそれらを順次溶解してもよい。さらにあらかじめ(RS)-1,2-プロパンジアミンと分割剤とからつくった塩を該溶媒中に添加溶解してもよい。

次に、接触によって得られた溶液を冷却および/あるいは濃縮する。すると、難溶性のジアステレオマー塩が晶析する。難溶性のジアステレオマー塩を分割溶媒から析出させる際の温度は使用する溶媒の凝固点から沸点の範囲であればよく目的に応じて適宜決められるが、通常0℃から100℃の範囲で十分である。

難溶性のジアステレオマー塩の結晶は、汎過、遠心分離などの通常の固液分離法によって容易に分離することができる。

一方、難溶性のジアステレオマー塩を分離した残りの母液をそのまま、または濃縮および/あるいは冷却して易溶性のジアステレオマー塩を析出せしめ、これを分離することもできる。

かくして得られる各ジアステレオマー塩を過

当な方法で分離することによって、分割剤と(R)-1,2-プロパンジアミンまたは(S)-1,2-プロパンジアミンを分離・採取することができる。

ジアステレオマー塩の分解方法は任意であり、たとえば、水性溶媒中酸またはアルカリで処理する方法などが適用できる。すなわち、たとえばジアステレオマー塩水溶液に分解剤として水酸化ナトリウムを添加し、析出する分割剤のナトリウム塩を除去し、汎液を濃縮蒸留することによって、または硫酸あるいは塩酸酸性水溶液にジアステレオマー塩を添加し、不溶物である分割剤を汎別した後、あるいは分割剤をベンゼン、トルエン、酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出した後汎液を水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性とし、濃縮蒸留することによって、容易に(R)-1,2-プロパンジアミンまたは(S)-1,2-プロパンジアミンを得ることができる。また、汎液を濃縮晶析すれば、(R)-1,2-プロパンジアミンまたは(S)-1,2-プロパンジアミン

ンジアミンの硫酸塩、塩酸塩が得られる。

あるいは陽イオン交換樹脂、陰イオン交換樹脂を用いて分離剤と分離し、濃縮蒸留あるいは逆浸透膜などによって光学活性1,2-プロパンジアミンを得ることができる。

＜実施例＞

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

なお、実施例中、光学純度は次のように測定したものを示す。

光学純度：

1,2-プロパンジアミンの0.6%水溶液0.1mlまたはジアステレオマー塩3.5gを2%テトラメチルエチレンジアミンのアセトニトリル溶液0.1mlと0.4%2,3,4,6-テトラ- α -アセチル- β -D-グルコビラノシリソチオシアネット（以下、G I T Cと略す）のアセトニトリル溶液0.1mlとを添加して混合した。15分室温で反応させたのち、0.3%ジエチルアミンのアセトニトリル溶液0.1mlで未反応のG I T Cを分解したサンプルを高速液体クロマトグラフィー（H P L C）により、次の条件で分析し、アミンの光学純度（%ee）を求めた。

H P L C 条件

カラム：μ-Bondasphere 5μ
C₁₈-100Å 3.9×150mm

移動相：0.05%H₃PO₄/アセトニトリル=65/35 1.0ml/min

カラムT：35°C

U V：254nm

保持時間：(S)-1,2-プロパンジアミンのG I T C化物13.3min

(R)-1,2-プロパンジアミンのG I T C化物15.5min

実施例1

(R S)-1,2-プロパンジアミン5.0gとジ-p-トルオイル- α -酒石酸1水塩24.2gとを水100mlに60°Cで加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、8時間後22°Cで析出結晶を汎別、乾燥して15.0gの白色の

(R)-1,2-プロパンジアミン・ジ-p-トルオイル- α -酒石酸塩を得た。用いた(R)-1,2-プロパンジアミン量に対しての収率は97%であった。光学純度は80%eeであった。

実施例2

(R S)-1,2-プロパンジアミン14.8gとジ-p-トルオイル-D-酒石酸1水塩40.4gとを濃塩酸18.8gおよび水170mlに60°Cで加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、6時間後25°Cで析出結晶を汎別、乾燥して32.5gの白色の(S)-1,2-プロパンジアミン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩を得た。用いた(S)-1,2-プロパンジアミン量に対しての収率は71%であり、光学純度は76%eeであった。

実施例3

実施例2で得られた(S)-1,2-プロパンジアミン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩を、(R S)-1,2-プロパンジアミン0.1gを添加した水170mlで再結晶して、(S)-

特開平3-223236(3)

Cを分解したサンプルを高速液体クロマトグラフィー（H P L C）により、次の条件で分析し、アミンの光学純度（%ee）を求めた。

H P L C 条件

カラム：μ-Bondasphere 5μ
C₁₈-100Å 3.9×150mm

移動相：0.05%H₃PO₄/アセトニトリル=65/35 1.0ml/min

カラムT：35°C

U V：254nm

保持時間：(S)-1,2-プロパンジアミンのG I T C化物13.3min

(R)-1,2-プロパンジアミンのG I T C化物15.5min

実施例1

(R S)-1,2-プロパンジアミン5.0gとジ-p-トルオイル- α -酒石酸1水塩24.2gとを水100mlに60°Cで加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、8時間後22°Cで析出結晶を汎別、乾燥して15.0gの白色の

1,2-プロパンジアミン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩24.6gを得た。再結晶収率は76%であり、光学純度は97%eeであった。

実施例4

(R S)-1,2-プロパンジアミン2.0gとジ-p-トルオイル-D-酒石酸1水塩5.5gと95%塩酸1.2gとを水15mlに70°Cで加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら6時間冷却し、25°Cで一夜搅拌した。析出結晶を汎別、乾燥して4.3gの白色の(S)-1,2-プロパンジアミン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩を得た。用いた(S)-1,2-プロパンジアミン量に対しての収率は70%であり、光学純度は77%eeであった。

実施例5

光学純度97%eeの(S)-1,2-プロパンジアミン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩99.8gを9%塩酸水溶液205mlに3時間かけて添加した。添加終了後1時間搅拌した後、ジ-p-トルオイル-D-酒石酸を汎過、水洗

特開平3-223236 (4)

した。汎液と水洗液に 50% 水酸化ナトリウム水溶液 56 g を加えてアルカリ性とした後、常圧蒸留して、115~118° の留分 15.3 g を得た。得られた (S) - 1,2 - プロパンジアミンは 15% の水分を含有していた (収率 80%)。光学純度は 97% であった。

実施例 6

光学純度 98% の (S) - 1,2 - プロパンジアミン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 31.1 g を 6% 塩酸水溶液 100 ml に 2 時間かけて分割添加した。添加終了後 1 時間搅拌した後、ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸を汎過、水洗した。汎液と洗液をあわせて 36 g まで濃縮し、エタノール 30 ml を添加して 1 時間室温にて搅拌した。析出品を汎別乾燥して 16.6 g の (S) - 1,2 - プロパンジアミン・硫酸塩を晶析率 91% で得た。光学純度は 99% であった。

実施例 7

光学純度 99% の (S) - 1,2 - プロパンジアミン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩

48.5 g を 8.5% 硫酸水溶液 150 ml に 2 時間かけて分割添加した。添加終了後 1 時間搅拌した後、ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸を汎過、水洗した。汎液と洗液をあわせて 36 g まで濃縮し、エタノール 30 ml を添加して 1 時間室温にて搅拌した。析出品を汎別乾燥して 16.6 g の (S) - 1,2 - プロパンジアミン・硫酸塩を晶析率 91% で得た。光学純度は 99% であった。

実施例 8

(R S) - 1,2 - プロパンジアミン 3.7 g と L - 酒石酸 o - ニトロアニリド 27.0 g を水 27.7 g に 75°C で加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、4 時間後析出結晶を汎別し、黄色の (R) - 1,2 - プロパンジアミン・L - 酒石酸 o - ニトロアニリド塩 12.0 g を得た。この結晶を水 17.0 g で再結晶して 8.9 g の (R) - 1,2 - プロパンジアミン・L - 酒石酸 o - ニトロアニリド塩を得た。用いた (R) - 1,2 - プロパンジアミン量に対しての収率は 5

8% であり、光学純度は 90% であった。

比較例 1

(R S) - 1,2 - プロパンジアミン 5.0 g と D - 酒石酸 10.1 g を水 10 ml に 60°C で加熱溶解した。ゆっくり搅拌しながら冷却し、室温で 2 日間搅拌しても結晶は析出しなかった。

<発明の効果>

かくして、本発明によれば、(R S) - 1,2 - プロパンジアミンを極めて簡単な方法で収率よく、高い光学純度で光学分割することができる。また、分割剤の光学活性ジ - p - トルオイル酒石酸または酒石酸 o - ニトロアニリドはジアステレオマー塩を除く、アルカリで処理することにより容易に回収でき、さらに回収された光学活性ジ - p - トルオイル酒石酸または酒石酸 o - ニトロアニリドは再使用が可能である。

特許出願人 東レ株式会社